

A Ferenc József Tudományegyletem belgyógyászati klinikájának közleménye (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár).

ESPERIMENTALIS VIZSGÁLATOK ÁLLATOK—TACHIPHILAXIÁJÁNAK ÉS HISTAMINRESISTENTIÁJÁNAK KÉRDÉSÉHEZ.

Irta: *Karády István dr. tanársegéd.*

Mint a »Collapsus-készséget jelentő, II. histamin typus átalakítása« c. közleményünkben¹ leírtuk, sok eredménytelen kísérletezés után végre sikerült 7—8 napig tartó, napi 2×1 mg subcutan histamin injectiókkal emberekben az egyébként igen állandó, külső körülményektől alig függő, experimentalis beavatkozásokkal szemben is igen resistens, histamin okozta vérnyomásingadozás² intenzitását és typusát megváltoztatni.

Vizsgálat tárgyává tettük ezek után azt, hogy ezen észlelések állatkísérletekben mennyiben igazolhatók: lehetséges-e histamin-előkezeléssel a histamin-érzékenységet állatokban is csökkenteni.

Vizsgálatainkat átvágott vagusú, mesterségesen lélegeztetett macskákon végeztük, — eleinte novocainos, illetőleg véres decerebratio mellett. A decerebrálás később feleslegesnek bizonyult, mert pernocton narkosisban hasonló eredményeket kaptunk, a mellett, hogy az állatot hosszabb ideig sikerült ilyen módon életben tartani. Az így előkészített macska venájába (vena jugularisába, vagy vena femoralisába) adtuk a histamin-injectiókat, melyeknek a vérnyomásra gyakorolt hatását a carotisba bevezetett kanül segítségével kymographionon regisztráltuk.

A histaminos vérnyomás-vizsgálatokat először egészséges, kezeletlen macskákon végeztük abból a célból, hogy megállapítsuk azt a legkisebb histamin-mennyiséget, melyet a macska minden veszély nélkül elbír, de már kifejezett vérnyomásingadozáshoz vezet. Ezt a dosist 0.01 mg-nak (10 γ -nak) találtuk és megfigyeltük, hogy erre a histamin-dosisra rendszerint mekkora vérnyomássüllyedés következik be. A kísérleteink másik részét pedig olyan macskákon végeztük, melyeket az

operatio előtt álló embereknel eddig eredményesen alkalmazott eljárás-hoz hasonlóan kezeltünk. Előbb 8—10 napon át naponta 3×1 mg histamint injiciáltunk subcutan a macskáknak is és csak azután vizsgáltuk meg úgy, mint a kezeletlen állatoknál a histamin-injectiókra bekövetkező vérnyomásmegingadozást.

Vizsgálati eredményeinket a következőkben foglalhatjuk össze: kezeletlen macskáknál (lásd 1. ábrát) az intravenásan adott histaminra azonnal átlagban 20—40 Hgmm-nyi vérnyomásesés következett be, mely $1\frac{1}{2}$ —2 percen belül már kiegyenlítődött s a vérnyomás a kiindulási értéket vette fel. A histaminnal 1—2 héten át kezelt macskáknál ehhez képest lényeges eltérést találtunk, amennyiben 0.01 mg histamin intravenás bevitelére a kezeletlen állatoknál talált 20—40 Hgmm vérnyomássüllyedés helyett sokkal kisebb, csak 5—10 Hgmm esés jött létre (lásd 2. ábrát), sőt néha az esés ki is maradt és a histamin-injectiót vérnyomásemelkedés követte (lásd 3. ábrát). Ezek szerint a macskák histamin-érzékenységet is sikerült histamin-előkezeléssel alászállítani.

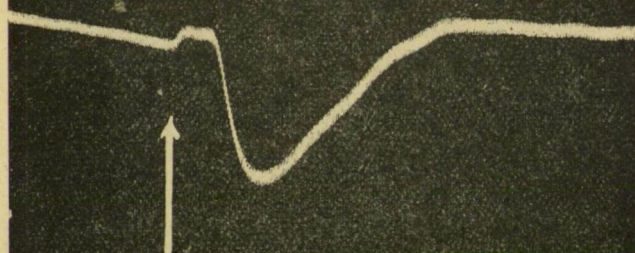
Érdekesek azok a megfigyelések is, melyeket kezeletlen macskákon tettünk. Az első 0.01 mg i. v. histamin-injectióra beálló vérnyomássüllyedés lezajlása után néhány perc múlva megismételve a histamin-injectiót ugyanolyan dosisban, a vérnyomás-reactio csökkent, a vérnyomásesés mértéke kisebb lett, az egymásután adott emelkedő dosisok hatása egyáltalában nem volt arányban azok nagyságával, sőt az egyre növekvő histamin-adagok vérnyomáscsökkentő effektusa folyton kisebbedett, végül 2—3 mg histamin sem járt olyan vérnyomássüllyedéssel, mint a kiindulási 0.01 mg. Tehát az előkezeletlen állatokon végzett kísérletekből látszik, hogy az egymásután adott, emelkedő i. v. histamin-injectio az állatot az újabb histamin-adagokkal szemben igen rövid idő (percek) alatt resistenssé, immunissá teszi. Hasonló eredményre jutottak acut histamin-vizsgálataik alapján *Eichler* és *Killian*, akik azt találták, hogy nyulak, melyek 2—3 mg histamin egyszerű i. v. dosisától elpusztulnak, egymásután adott, emelkedő i. v. histamin-injectiókra a letális dosis 50-szeresét is elbírták.

Ezen acut kísérletekben észlelt jelenséghez teljesen hasonló már más vérnyomássüllyesztő és vérnyomásemelő anyagokra vonatkozólag is leírtak. *Schaumann*⁵ a vérnyomásemelő ephedrin, vasopressin, *Busquet*⁶ a vérnyomássüllyesztő gummi arabicum, tragacantha, nucleinsavas natrium, pectint tartalmazó növényi kivonatok egymásutáni i. v. injectiói alkalmával észlelte a szervezetnek ezen anyagok vérnyomásra gyakorolt hatásával szemben a gyors védelem kifejlődését. *Champy* és *Gley*⁷ a gyors immunisatio folyamatának ezt a különleges megnyilvánulását *tachyphylaxiának* nevezte el. Ezek szerint acut kísérletek a histamin i. v. injectiójának ismételt adagolására bekövetkező hatáscsökkenés, vagy eselleg hatástalanság is *tachyphylaxiának* fogható fel.

A vérnyomásemelő és süllyesztő anyagokkal szemben acut kísérletekben percek alatt előidézhető immunitás ú. n. tachyphylaxia okának a magyarázatára még csak hypothesiseink vannak. A megismételt

*Kezeletlen macska
Histamin görbéje.*

1935. III. 22.



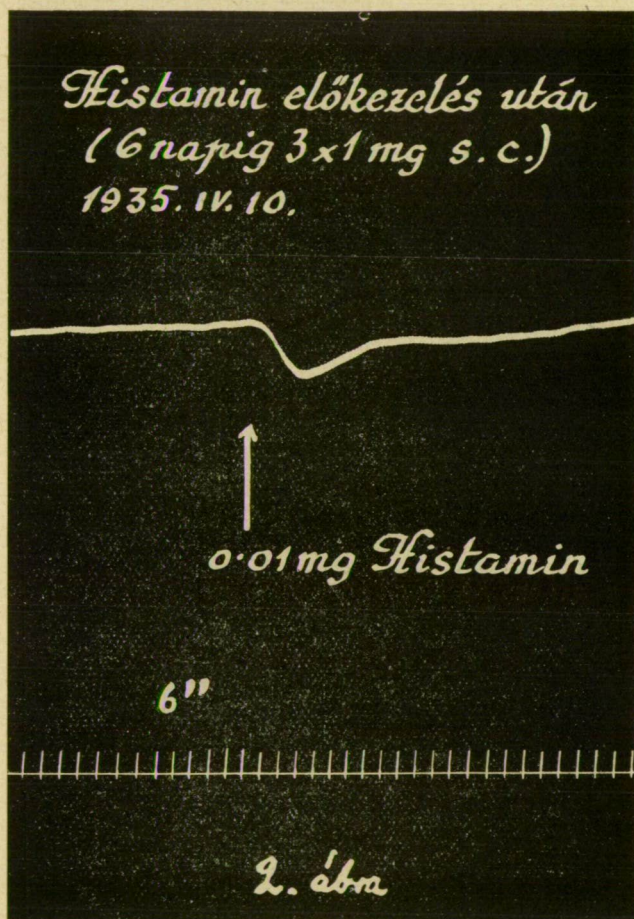
0.01 mg Histamin

6"



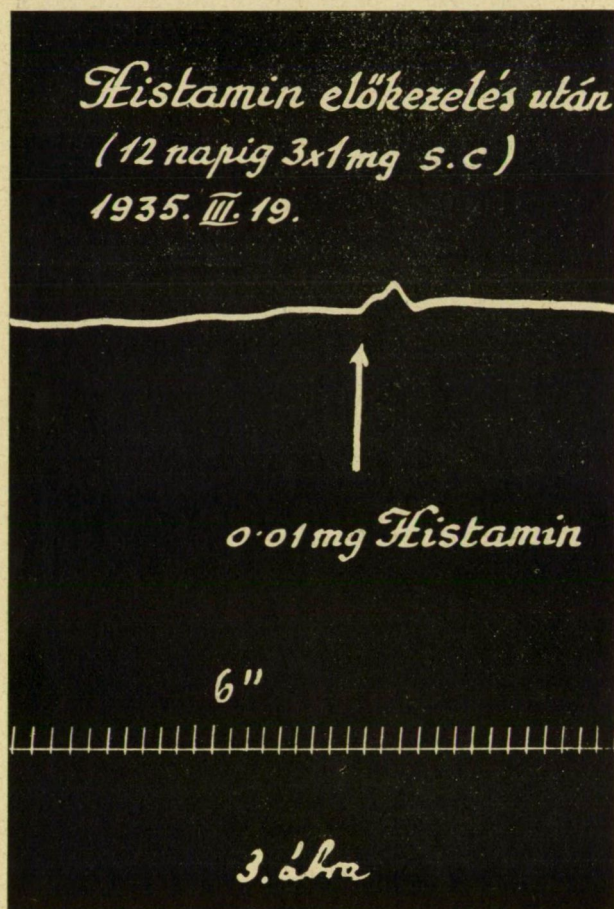
1. ábra

ephedrin, vasopressin dosisok hatástalanságának magyarázatára⁵ felveszik, hogy az egymást követő injectiók azért nem hoznak létre újabb vérnyomásemelkedést, mivel az erek az első dosis vasoconstrictiós



hatását még nem heverték ki, az erek izomzatának fokozott »Spannungszustand«-ja tovább megmarad, mint a regisztrálható nyomásváltozás, mely a kompenzáló ellenregulatio folytán normálissá lesz s így az erek újabb adaggal szemben refractären viselkednek. Ez a magyarázat azonban nem igen állhatja meg a helyét már csak azért sem, mert pl. az adrenalin ismételt bevitelére ilyen »megszokás« nem mutatkozik, pedig az előbbi magyarázat szerint annak szintén létre kellene jönnie, hiszen a bevitt újabb adrenalin a megelőző adrenalin-dosis hatása alól, a spasticus állapotból még nem egészen magához tért refractär állapotban levő ereket talál, éppen úgy, mint az ephedrin vagy vasopressin is,

Még eltérőbbek a vélemények a vérnyomáscsökkentő anyagoknál észlelt tachyphylaxiás jelenség értelmezésére vonatkozólag. Egyesek az anyagoknak nem annyira vegyi tulajdonságában, mint inkább



fizikai állapotában keresik a tachyphylaxia kifejlődésének az okát. Tudniillik a legtöbb, a szervezet gyors immunisálódásához vezető anyag colloidalis természetű. De a colloidalis természet sem lehet a valódi oka a tachyphylaxiának, mert pl. az atropin, pepton nem colloidok, hasonlóképpen a histamin sem, mégis van gyors immunizáló hatásuk.

A histaminra vonatkozólag is, bár itt ellentétes hatásról van szó, mint az ephedrin. vasopressin esetében, feltételezhető, hogy az első histamin-injectio után az erek izomzata elernyed s amíg nem vesz fel az újabb dilatatiohoz szükséges optimalis tonust, — noha a kom-

penzáló ellenreguláció a vérnyomássüllyedést már kiegyenlítette — nincsen elernyedésre alkalmas állapotban s ezért újabb histaminos vérnyomássüllyedés nem is várható.

De lehetséges, hogy a reactio fokozatos enyhülésének az az oka, hogy a szervezet a nyomássüllyedést kiegyenlítő ellenregulációba inkább begyakorolja magát, abba beletanul s így a kompenzáló mechanizmus tökéletesebb és gyorsabb lefolyása a reactio folytonos kisebbedéséhez vezet.

Histamin hatására a vér pH-ja csökken, a sav-basis egyensúly kissé eltolódik a savanyú irányba. Ez pedig a histaminos vérnyomássüllyedés csökkenését vonja maga² után s nagyon lehetséges, hogy ilyen módon gyengítik az előző histamina dagok a későbbiek hatását s vezetnek a látszólagos gyors immunitás kifejlődéséhez. Feltűnő, hogy a vérnyomást süllyesztő anyagok jórésze, melyeknél a tachyphylaxia jelenségét észlelték, véralvadást csökkentő hatásúak. Hasonlóképpen véralvadást csökkentő tulajdonsága van a histaminnak is s talán a gyors immunizálódás végeredményben a véralvadás csökkenésével függ össze.

Feltétlenül különbséget kell azonban tenni az acut kísérletekben észlelt »*histamin-tachyphylaxia*» és a chronikus kísérletben kifejlődő »*histamin-immunitás*» között, mely az utolsó histamin-injectio után még napok mulva is fennáll, tehát kifejlődésének mechanizmusa valószínűleg egészen más, mint az acut kísérletben észlelhető hozzászokásé.

Ennek az okát szintén nem ismerjük. Azt hiszem azonban közel járunk a valósághoz, ha a *histamin-resistentia* okát ilyenkor inkább vagy a histamin-kezelés hatására történő antihistamin anyagok képződésében, vagy a *histamin* bontó fermenteknek ú. n. *histaminase*knak a hosszabb időn át folytatott *histamin-bevitelre* bekövetkező fokozott termelődésében keressük. A *histaminase* csekély mértékben normalis körülmények között is kimutatható a vérben,^{8, 9, 10} ahova az egyes szervekből főleg vesékből, tüdőből, májból kerül. Ismeretes, hogy a vér *histaminase*-tartalma igen nagy eltéréseket mutat az egyes állatfajoknál¹¹ s nyilván ez az oka a különböző állatfajok igen eltérő *histamin*tűrő képességének is. De az egyes állatfajon belül, így az embereknél is nagy egyéni különbségeket találunk a *histamin-érzékenység* szempontjából és valószínűnek tartom, hogy ebben is a vér *histaminase*-tartalmának individualis ingadozásai játszzák a főszerepet. A vérnek *histamin*-kezelésre megnövekedett *histaminase*-tartalma megakadályozhatja talán a nagyobb mennyiségű *histamin*-, illetve *histaminszerű* anyagok vérbejutása esetén az erősebb fokú *hyperhistaminaemia* gyors kifejlődését es elejét veheti annak, hogy kóros körülmények között, pl. égési shock esetén, műtéti traumára a vért hirtelen elárasztó *histaminszerű* anyagok a történetesen collapsuskészséggel bíró II. *histamin* típusú egyénekénél⁸ esetleg végzetes kimenetelhez vezessenek.

Ezen feltevés igazolására az újabb vizsgálatok már folyamatban vannak. Ha tényleg sikerülne igazolni, hogy *histamin*-kezeléssel állatoknál a *histaminase*-termelést jelentékenyen fokozni lehet, ennek nagy gyakorlati jelentősége lenne. Akkor az immunserum-termeléshez

hasonlóan a histamin, illetve histaminszerű anyagok ellen olyan savókat lehetne előállítani, melyek a histamint lebontva, azt hatástalanná teszik és a passiv immunizálás analógiájára jó eredménnyel volnának alkalmazhatók olyan esetekben, amikor a collapsus-készségben szenvedő betegnél az 1—2 hetet igénybe vevő histamin előkezelésre (»activ immunizálásra«) idő nincs, így pl. hialaszthatatlanul sürgős műtétek égési sokk stb. esetében.

Irodalom : 1. *Karády és Bentsáth* : O. H. 1935, 22. — 2. *Karády* : O. H. 1933, 23 és Wien. klin. Wschr. 1934, 20. — 3. *Rusznayák, Karády és Szabó* : O. H. 1934, 14 és Deutsche Med. Wschr. 1934, 44. — 4. *Eichler és Killian* : Naunyn Schmiedebergs Arch. 1931, 159. — 5. *Schaumann* : Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 160. — 6. *Busquet* : C. r. de la Soc. de Biol. 1929, 100. — 7. *Champy, Gley* : C. r. de la Soc. de Biol. 1911, 71. — 8. *Mc. Henry, Gavin* : Trans. roy. Soc. Canada V. Biol. Sci., III s. 25, 1931. — 9. *Bergwall, Techner* : Naunyn Schmiedebergs Arch. 1932, 167. — 10. *Mc. Gregor, S. Peat* : J. of Physiol. 1933, 77. — 11. *Mc. Henry, Gavin* : Biochemic. J. 1932, 26.
